

大麻成分フィトカンナビノイドの変遷

著者	渡辺 和人, 正山 征洋
雑誌名	第一薬科大学研究年報
号	35
ページ	1-20
発行年	2019-03
URL	http://id.nii.ac.jp/1154/00000059/



総 説

大麻成分フィトカンナビノイドの変遷

渡辺 和人、正山 征洋^{a)}

第一薬科大学 薬学教育支援センター

^{a)}長崎国際大学 薬学部

Time-dependent changes in the number of phytocannabinoids

Kazuhito Watanabe and Yukihiro Shoyama^{a)}

Center for Supporting Pharmaceutical Education, Daiichi University of Pharmacy

22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan

^{a)} *Faculty of Pharmacy, Nagasaki International University*

2825-7, Housetenbosu, Sasebo, Nagasaki 859-3298, Japan.

1. 諸 言

大麻の基原植物であるアサ (*Cannabis sativa* L.)は、アサ科 (*Cannabaceae*)に属する一年生草本であり、BC 4000 年頃から栽培されてきた人類との関係が最も古い繊維作物の 1 つである。アサは気候風土に馴化し易く、シベリアから赤道直下まで世界中のいたるところで栽培されてきた経緯があり、その一部は野生化し自生している。我が国では、大麻は「大麻取締法」により厳しい法規制を受けているが、その理由は、主成分の 1 つの tetrahydrocannabinol (THC) が幻覚を主とする向精神作用を有し乱用されるためである。大麻中には THC を含めたカンナビノイド (cannabinoids)と総称される特異成分が、物理化学的変換物も含めると現在までに約 120 種が知られている¹⁾。これらを、特にフィトカンナビノイド (phytocannabinoids) という。

大麻成分の化学的研究は 19 世紀中頃にスタートし²⁻⁴⁾、1940 年代に Adams ら⁵⁻⁷⁾および Todd ら⁸⁻¹⁰⁾のグループにより活発に行われたが、その構造が確定していたのは cannabinol (CBN)⁶⁾のみであった。その後、1963~1964 年にイスラエル、ヘブライ大学の Mechoulam ら^{11,12)}により THC および cannabidiol (CBD) の二重結合の位置や立体配置を含めた構造が確定された。これら 3 種が三大主要フィトカンナビノイドと呼ばれている。その後、現在に至るまでのフィトカンナビノイド数の変遷は、表 1 に示すとおりである。特に今世紀に入りその数が急激に増加している。その要因としては、第一に質量分析に代表される構造解析や分析技術等の著しい進歩が上げられる。その他の要因としては、アサの品種改良や育種方法の工夫により極めてカンナビノイド含量の高い品種が開発され、その結果、アサの生育中における植物内での二次的変換物の増加が推測される。

本総説では、これまでに報告されているフィトカンナビノイドを構造上の類似性から各グループに分類し概説する。

表 1 フィトカンナビノイド数の年次的変遷

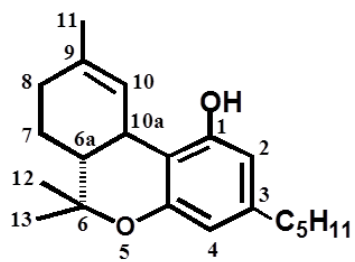
	年代	数	Ref. No.
Adams (USA) and Todd (UK) groups	(~ 1942)	3	5-10)
Gaoni and Mechoulam, THC の構造確定	1964		12
荒牧繁一郎：博士論文「大麻成分の裁判化学的研究」	1968	11	13
Neumeyer and Shagoury, <i>J. Pharm. Sci.</i> , 60 , 1433	1971	19	14
正山征洋：博論「大麻に関する生薬学的研究」	1974	24	15
渡辺和人：修論「THC の水溶性誘導体の合成とその薬理作用」	1975	>20	16
渡辺和人：博論「THC に関する生化学的薬理学的研究」	1980	>30	17
Turner <i>et al.</i> , <i>J. Nat. Prod.</i> , 43 , 169	1980	61	18
西岡五夫, 生薬学雑誌, 35 , 159	1981	41 ^{a)}	19
Ross and ElSohly, <i>Zagazig J. Pharm. Sci.</i> , 4 , 1	1995	66	20
ElSohly and Slade, <i>Life Sci.</i> , 78 , 539	2005	70	21
ElSohly <i>et al.</i> , <i>Phytocannabinoids</i>	2017	120	22

^{a)}Turner らに比較して数が少ないのは、単離されたもののみを記載しているため。

2. フィトカンナビノイドの Numbering System

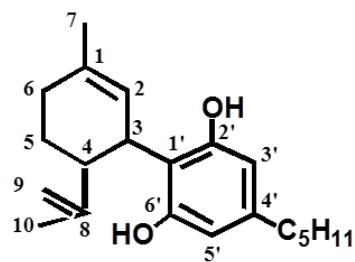
カンナビノイドの numbering system としては、主に dibenzopyran に基づくものと monoterpene に基づくものが用いられ、報告数も多い。例えば、主要カンナビノイドでは、THC については、1960~1970 年代には、Mechoulam らを含めて化学的研究を行ってきたグループは、monoterpene numbering を用いて Δ^1 -THC と表してきたが、現在では dibenzopyran numbering によるものが主流であり、 Δ^9 -THC と表す。一方、CBD については monoterpene numbering を用いているものが多い。なお、monoterpene numbering は、2 種類あり、通常、CBD は numbering-1 (*p*-cymene 由来) を用い、cannabigerol (CBG) は numbering-2 が用いられている (図 1)。この他、diphenyl 由来や生合成的な numbering も提唱されている¹⁹⁾。

1) Dibenzopyran numbering



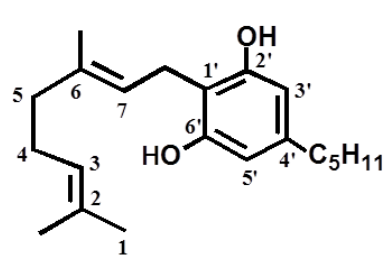
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol

2-1) Monoterpene numbering-1



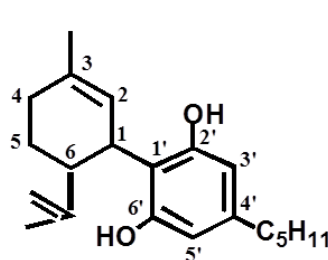
Cannabidiol

2-2) Monoterpene numbering-2



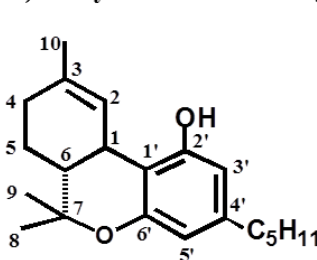
Cannabigerol

3) Diphenyl numbering

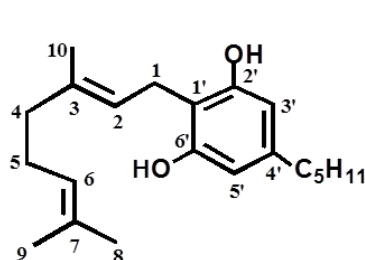


Cannabidiol

4) Biosynthetic numbering



Δ^2 -Tetrahydrocannabinol



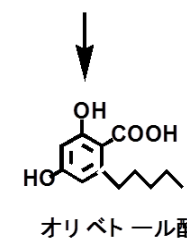
Cannabigerol

図1 フィトカンナビノイドの Numbering System

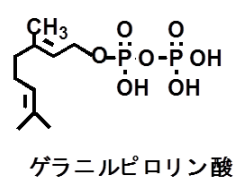
3. フィトカンナビノイドの生合成

フィトカンナビノイド類の生合成経路は、1960~1970年代の研究結果から、Mechoulamら²³⁾および Shoyama ら¹⁵⁾により図2に示す経路が提唱されていた。

酢酸-マロン酸経路



+



メパロン酸経路

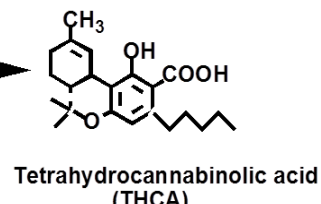
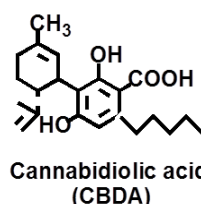
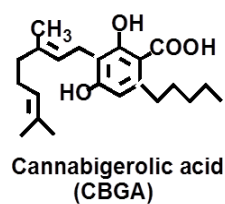


図2 1970年代に提唱されていたフィトカンナビノイドの生合成経路^{15, 23)}

その後、Shoyama ら²⁴⁻²⁷⁾は、フィトカンナビノイド合成酵素に関する研究を精力的に行い、図3に示す経路を明らかにした。これまでにフィトカンナビノイドとしては約120種が知られているが、生合成経路が明確にされているものは主要カンナビノイドに限定されており、Minor な成分については、二次的変換物も多く、生合成経路が不明なものが多い。

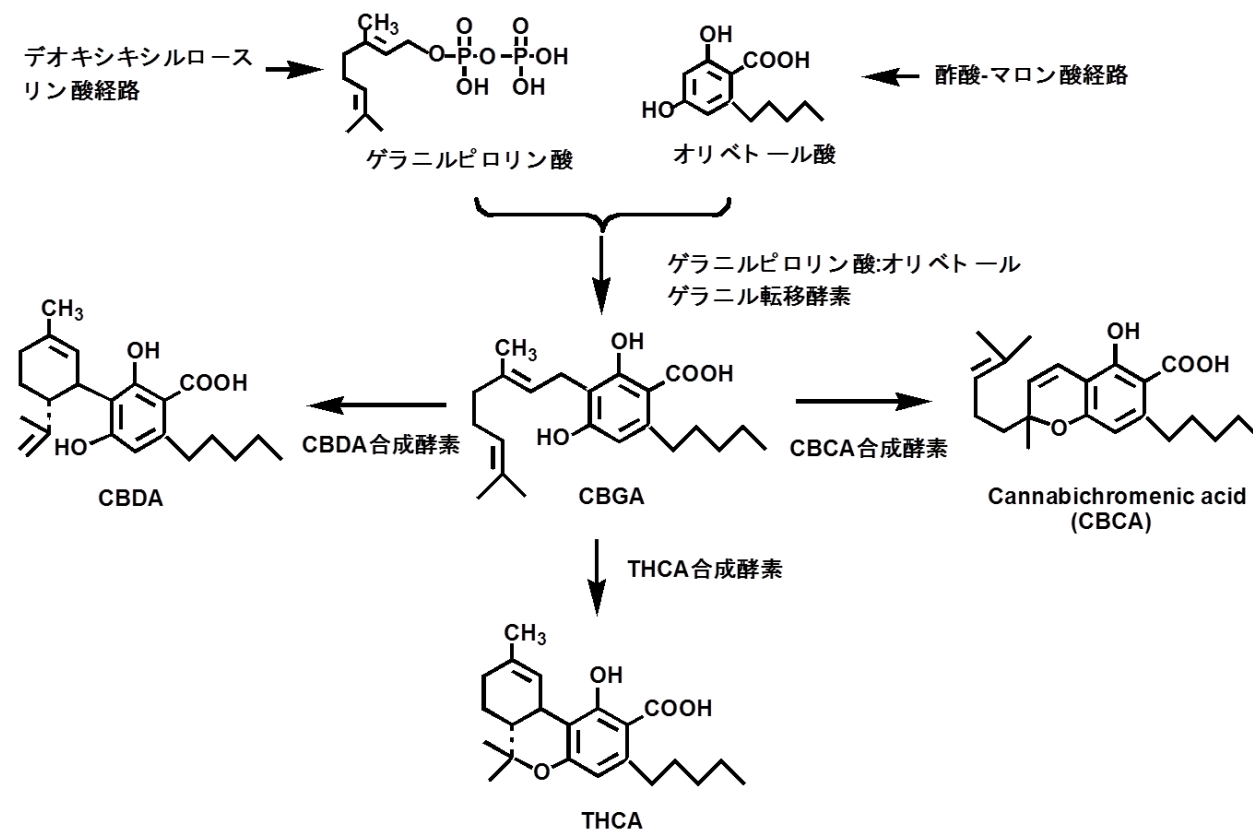


図3 主要フィトカンナビノイドの生合成経路および関与する酵素群

3-1. Tetrahydrocannabinol (THC) Type

これまでに、 Δ^9 -THC type は26種および Δ^8 -THC type は5種の合計31種のフィトカンナビノイドが知られている (図4)。

大麻の幻覚作用の本体である Δ^9 -THCは、1940年代に原子組成が明らかにされていたが、二重結合の位置と6a, 10a位の立体配置が明確でなかった²⁸⁾。1964年に Gaoni and Mechoulam¹²⁾は、 Δ^9 -THCの立体構造が *trans*-(6aR, 10aR)であることを化学的に証明した。 Δ^9 -THCの生合成前駆体である Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid (Δ^9 -THCA)は、カルボキシ基の位置異性体である Δ^9 -THCA-Aおよび Δ^9 -THCA-Bが存在する。 Δ^9 -THC-AはKorteら²⁹⁾により最初に報告されたが、純物質としては、1967年にYamauchiら³⁰⁾が

メキシコ種大麻草より単離した。本カンナビノイドは、 Δ^9 -THC の前駆体であり、アサの生育過程や収穫後の保存中あるいは吸煙などによる脱炭酸反応により Δ^9 -THC へと変換される。 Δ^9 -THC-B は、 Δ^9 -THC-A よりも脱炭酸を受け難く、大麻草の *n*-hexane 抽出物を 90°C で加熱後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離された³¹⁾。また、フィトカンナビノイドのアルキル側鎖は、通常炭素数 5 個のペンチル基であるが、 Δ^9 -THC および Δ^9 -THCA の側鎖が各々メチル基、プロピル基およびブチル基に相当するフィトカンナビノイドが計 6 種報告されている³²⁻³⁶⁾(図 4)。

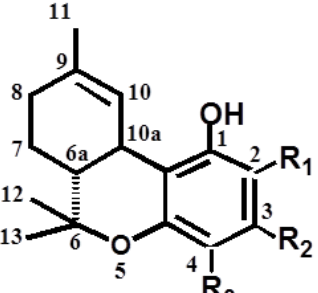
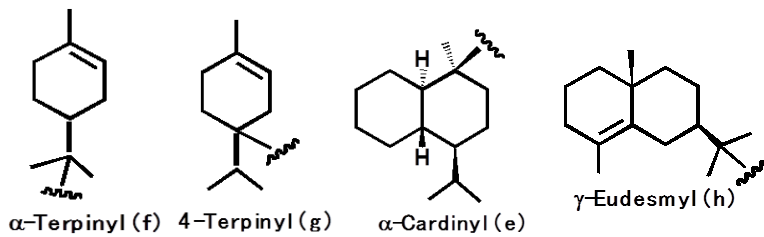
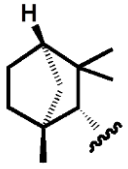
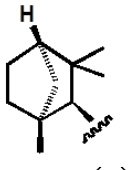
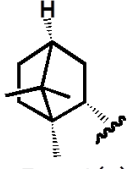
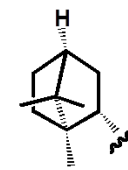
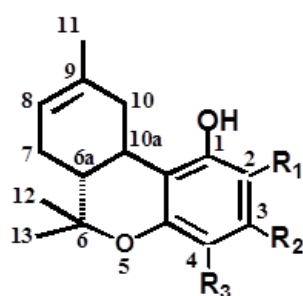
					
	Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Ref.
 α-Fenchyl (a)	1. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	12
	2. Δ^9 -Tetrahydrocannabinolic acid (THCA)-A	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	29, 30
	3. Δ^9 -THCA-B	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	COOH	31
	4. Δ^9 -THC-C4	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	32
	5. Δ^9 -THCA-C4-(A/B)	COOH(H)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H(COOH)	32
 β-Fenchyl (b)	6. Δ^9 -Tetrahydrocannabivarin (THCV)	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	33
	7. Δ^9 -Tetrahydrocannabivarinic acid (THCVA)	COOH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	34, 35
	8. Δ^9 -Tetrahydrocannabiorcol (THCO)	H	CH ₃	H	36
	9. Δ^9 -Tetrahydrocannabiorcolic acid-A/B	COOH(H)	CH ₃	H(COOH)	32
	10. Δ^9 -THC-aldehyde	CHO	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	40
 Bornyl (c)	11. Δ^9 -cis-THC	Δ^9 -THC: 6a, 10a- <i>cis</i>			37
	12. Cannabisol	Δ^9 -THC, R1: CH ₂ bridge dimer			38
	13. 6a, 7, 10a-Trihydroxy- Δ^9 -THC	Δ^9 -THC: 6a-, 7- & 10a-OH			39
	14. 8-Oxo- Δ^9 -THC	Δ^9 -THC: 8 C=O			40
	15. 8α-Hydroxy- Δ^9 -THC	Δ^9 -THC: 8α-OH			41
 epi-Bornyl (d)	16. 8β-Hydroxy- Δ^9 -THC	Δ^9 -THC: 8β-OH			41
	17. 11-Acetoxy- Δ^9 -THC	Δ^9 -THC: 11-CH ₂ OAc			41
	18. 10α-Hydroxy- Δ^9 , ¹¹ -THC	Δ^9 , ¹¹ -THC: 10α-OH			41
	19. Δ^9 -THCA-α-fenchyl ester	THCA, R1: α-fenchyl (a) ester			42
	20. Δ^9 -THCA-β-fenchyl ester	THCA, R1: β-fenchyl (b) ester			42
	21. Δ^9 -THCA-bornyl ester	THCA, R1: bornyl (c) ester			42
	22. Δ^9 -THCA- <i>epi</i> -bornyl ester	THCA, R1: <i>epi</i> -bornyl (d) ester			42
	23. Δ^9 -THCA-α-cardinyl ester	THCA, R1: α-cardinyl (e) ester			42
	24. Δ^9 -THCA-α-terpinyl ester	THCA, R1: α-terpinyl (f) ester			42
	25. Δ^9 -THCA-4-terpinyl ester	THCA, R1: 4-terpinyl (g) ester			42
	26. Δ^9 -THCA-γ-eudesmyl ester	THCA, R1: γ-eudesmyl (h) ester			42

図 4 THC Type フィトカンナビノイド



Phytocannabinoids		R1	R2	R3	Ref.
27.	Δ^8 -Tetrahydrocannabinol (Δ^8 -THC)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	45
28.	Δ^8 -THCA-A	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	46
29.	10 α -Hydroxy- Δ^8 -THC	Δ^8 -THC: 10 α -OH			41
30.	10 β -Hydroxy- Δ^8 -THC	Δ^8 -THC: 10 β -OH			41
31.	10 α -Hydroxy-10-oxo- Δ^8 -THC	Δ^8 -THC: 10 α -OH, 10: C=O			40

図4 THC Type フィトカンナビノイド (続き)

この他、Smith and Kempfert³⁷⁾は、1977年に Δ^9 -THCの6a,10a-*cis*異性体、Zulfigarら³⁸⁾は、2012年に Δ^9 -THCが2位でメチレン基により dimer となった cannabisol について各々報告している。 Δ^9 -THCの酸化成績体については、ElSohlyら³⁹⁾による6a, 7, 10a-トリ水酸化体が最初であり、Ahmedら⁴⁰⁾およびRadwanら⁴¹⁾は、2015年に合計5種の酸化成績体を単離している(図4)。Ahmedら⁴²⁾は、2007年に Δ^9 -THCAのカルボキシ基に fenchol、borneol、terpineol などのテルペンアルコール類が結合したエステル類の計8種をカンナビノイド含量の高い大麻草より精製している。 Δ^9 -THCの8位酸化体は、ヒト肝ミクロソームによる代謝物としても見出されており⁴³⁾、 Δ^9 -THCよりも弱いもののカタレプシー惹起作用や体温下降作用などの薬理作用を有している⁴⁴⁾。

Δ^9 -THCの二重結合の位置異性体である Δ^8 -THC関連フィトカンナビノイドとしては、5種が知られている(図4)。Hivelyら⁴⁵⁾は、1966年に Δ^9 -THCと Δ^8 -THCが9:1の比率で含まれる大麻草を見出した。この他、1975年にHanus and Krejci⁴⁶⁾は、チェコスロバキア産の大麻草から Δ^8 -THCA-Aを精製している。最近、 Δ^9 -THCと同様な10位および10a位の酸化成績体が3種報告されている^{40, 41)}。 Δ^8 -THCは、 Δ^9 -THCやCBDを酸処理することにより容易に得られることから⁴⁷⁾、大麻草に存在するものは Δ^9 -THC由来の二次的変換物と考えられる。また、 Δ^8 -THCは、 Δ^9 -THCの70~90%程度のカタレプシー惹起作用、体温下降作用およびペントバルビタール睡眠延長作用など同様な薬理効果を有する^{48, 49)}。

3-2. Cannabidiol (CBD) Type

CBD typeのフィトカンナビノイドは、7種が知られている(図5)。CBDは、繊維種の大麻草に含まれる主要カンナビノイドであり、1940年にAdamsら⁷⁾によって単離され、組成式C₂₁H₃₀O₂が明らかにされ、結晶化もされていた。しかしながら、THCと同様に二重結合の位置および3,4位の立体配位が明確でなかった。1963年にMechoulam and Shvo¹¹⁾により構造が確定された後、1977年に結晶構造がJonesら⁵⁰⁾およびOttersenら⁵¹⁾によりほぼ同時に明らかにされた。Cannabidiolic acid (CBDA)は、1955年にKrejci and Santavy⁵²⁾により新鮮なアサの酸性成分中から、ジアセチル誘導体(C₂₆H₃₆O₆)として見出された。その後、彼ら^{53, 54)}はCBDAの構造をジフェニル由来の numbering により、

3-methyl-6-isopropenyl-4'-*n*-pentyl-2',6'-dihydroxy-1,2,3,6-tetrahydrodiphenyl-3'-carbonate と表した。この構造は、1964 年に Santavy⁵⁵⁾により二重結合の位置が修正された。

この他、Vollner ら⁵⁶⁾は、1969 年にプロピル側鎖の cannabidivarin (CBDV)および Vree ら³⁶⁾は、1972 年にメチル側鎖の cannabidiolcol (CBDO)を各々報告している。また、Shoyama ら^{35,57)}は、1972 年に cannabidiol monomethyl ether (CBDM) を南押原 1 号種、1977 年には cannabidivarinic acid (CBDVA) をメオ種の大麻草よりそれぞれ単離している。さらに、Harvey³²⁾は、ブチル側鎖の CBD-C4 を GC/MS により確認している。なお、CBD-C4 は合成経路が不明確であり、二次的変換物と考えられている。

Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Ref.
32. Cannabidiol (CBD)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	7, 11
33. Cannabidiolic acid (CBDA)	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	52, 53, 54
34. CBD-C4	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	32
35. Cannabidivarin (CBDV)	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	56
36. Cannabidivarinic acid (CBDVA)	COOH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	35
37. CBD monomethyl ether (CBDM)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CH ₃	57
38. Cannabidiolcol (CBDO)	H	CH ₃	H	36

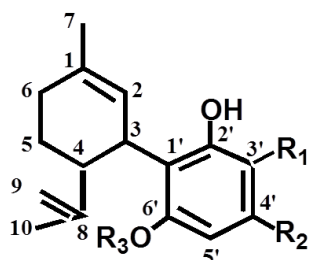


図 5 CBD Type フィトカンナビノイド

3-3. Cannabinol (CBN) Type

CBN type のカンナビノイドは 11 種が知られている (図 6)。CBN は Δ^9 -THC や CBD とは異なり異性体が存在せず、研究初期の段階で構造が確定していた。Wood ら⁵⁸⁾は、1896 年に印度大麻のエチルエーテル抽出物を減圧蒸留して得られた褐色油状物を Red oil と呼び、生物活性を認め、これを CBN と命名した。彼らは 1899 年⁵⁹⁾に Red oil をアセチル化した後、CBN をアセチル誘導体として単離した。その後、1932 年に Cahn⁶⁰⁾により CBN の部分構造が示され、1940 年には Adams ら⁶⁾が CBN を化学合成し構造を確定した。Cannabinolic acid (CBNA)は、1965 年に Mechoulam and Gaoni²³⁾により、ハシッシュの酸性画分をジアゾメタンでメチル化後、アルミナカラムクロマトグラフィーによりメチルエステルとして精製されている。その後、1971 年にプロピル側鎖の cannabivarin (CBV)⁶¹⁾、1972 年にメチル側鎖の cannabiorcol (CBNO)³⁶⁾、1973 年に cannabinol methyl ether (CBNM)⁶²⁾、1976 年にブチル側鎖の CBN-C4³²⁾、1985 年にはエチル側鎖の CBN-C2⁶³⁾が次々と報告された。CBN-C2 については、極めて古い大麻草の GC/MS の結果であり、

二次的変換物と考えられる。また、最近になって、CBNA の *terpineol* エステル⁴²⁾や 3 種の酸化成績体の 8-hydroxy-CBN⁶⁴⁾、8-hydroxy-CBNA⁶⁴⁾、1'-hydroxy-CBN⁴⁰⁾などが新規の CBN 関連フィトカンナビノイドとして報告されている。8-Hydroxy-CBN は、ヒト肝臓ミクロソームによる代謝物として見出されている⁶⁵⁾。なお、大麻草中に認められる CBN は、 Δ^9 -THC や CBD が空気酸化を受けて生成する二次的変換物と考えられており、時間が経過した大麻草中での含量が増加する⁶⁶⁾。

	Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Ref.
39.	Cannabinol (CBN)	H	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	6, 58
40.	Cannabinolic acid (CBNA)	H	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	23
41.	Cannabivarin (CBV)	H	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	61
42.	Cannabinol methyl ether (CBNM)	CH ₃	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	62
43.	Cannaninol-C4	H	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	32
44.	Cannabinol-C2	H	H	C ₂ H ₅	63
45.	Cannabiorcol (CBO)	H	H	CH ₃	36
46.	CBNA- <i>terpineol</i> ester				42
47.	8-Hydroxy-CBN	CBN: 8-OH			64
48.	8-Hydroxy-CBNA	CBNA: 8-OH			64
49.	1'-Hydroxy-CBN	CBN: R3, 1'-OH			40

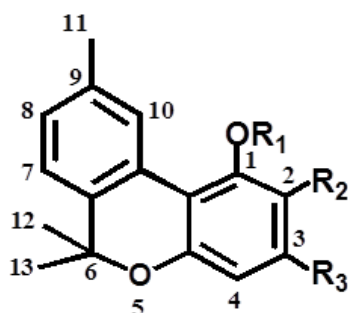


図 6 CBN Type フィトカンナビノイド

3-4. Cannabigerol (CBG) Type

CBG type のフィトカンナビノイドは、これまでに 16 種が知られている (図 7)。CBG および *cannabigerolic acid* (CBGA) は、1964 年に Gaoni and Mechoulam⁶⁷⁾により単離され、化学合成により構造が決定された。CBGA は、既述のように Shoyama らによるカンナビノイドの生合成研究の過程で、 Δ^9 -THCA や *cannabichromenic acid* (CBCA) の前駆体となる重要な生合成中間体であることが明らかにされた。

この他、Yamauchi ら⁶⁸⁾は 1968 年に *cannabigerol monomethyl ether* (CBGM)、Shoyama ら^{35, 69, 70)}は 1970 年に *cannabigerolic acid monomethyl ether* (CBGAM)、1975 年に *cannabigerovarin* (CBGV)、1977 年には *cannabigerovarinic acid* (CBGVA) を次々に単離している。また、Taura ら⁷¹⁾は、1995 年に CBGA の *trans* 異性体である *cannabinerolic acid* を

報告している。さらに、2008 年には 4 種のエポキシ体、6,7-epoxy-*cis*-CBG、6,7-epoxy-*trans*-CBG、6,7-epoxy-*cis*-CBGA および 6,7-epoxy-*trans*-CBGA が単離され⁷²⁾、2 種の CBGA のエステル体、 γ -eudesmyl-CBGA および α -cadinyl-CBGA が同定された⁴²⁾。この他、酸化成績体の 6'-acetyl-5'-hydroxy-CBG⁷²⁾、carmagerol⁷³⁾、および *sesqui*-CBG⁷⁴⁾ などがカンナビノイド含量の多い大麻草から、次々と精製されている。

Phytocannabinoids	R1	R2	R3	R4	R5	Ref.
50. Cannabigerol (CBG)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	67
51. Cannabigerolic acid (CBGA)	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	23
52. CBG monomethyl ether (CBGM)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	68
53. CBGA monomethyl ether (CBGAM)	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	69
54. Cannabigerovaricin (CBGV)	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	70
55. Cannabigerovarinic acid (CBGVA)	COOH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	CH ₃	35
56. Cannabinerolic acid	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	71
57. 6,7-Epoxy- <i>cis</i> -CBG	CBG: 6,7- <i>cis</i> -epoxide					72
58. 6,7-Epoxy- <i>trans</i> -CBG	CBG: 6,7- <i>trans</i> -epoxide					72
59. 6,7-Epoxy- <i>cis</i> -CBGA	CBGA: 6,7- <i>cis</i> -epoxide					72
60. 6,7-Epoxy- <i>trans</i> -CBGA	CBGA: 6,7- <i>trans</i> -epoxide					72
61. γ -Eudesmyl-CBGA	CBGA: γ -eudesmyl ester ^{a)}					42
62. α -Cardinyl-CBGA	CBGA: α -cardinyl ester ^{a)}					42
63. 6'-Acetyl-5'-hydroxy-CBG	CBG: 5'-OH, 6'-OAc					72
64. Carmagerol	CBG, R4: (CH ₂) ₂ -CH(OH)-CH(OH)(CH ₃) ₂ , R5: CH ₃					73
65. <i>sesqui</i> -CBG	CBG, R4: (CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃)-(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂ , R5: CH ₃					74

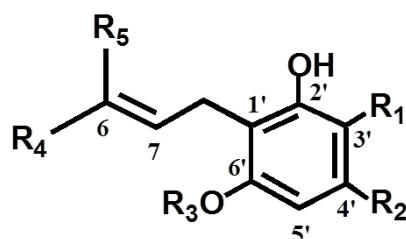


図 7 CBG Type フィトカンナビノイド

a) 構造は図 4 参照

3-5. Cannabichromene (CBC) Type

Cannabichromene (CBC) type のフィトカンナビノイドは、これまでに 8 種が知られており、いずれもラセミ体として単離されている (図 8)。CBC は、1966 年に Claussen ら⁷⁵⁾、Gaoni and Mechoulam ら⁷⁶⁾の 2 つの研究グループがほぼ同時に報告している。また、CBCA は、1968 年に Shoyama ら⁷⁷⁾により大麻草のベンゼン抽出物中から単離されている。この他、プロピル側鎖の cannabichromevarin (CBCV) および cannabichromevarinic acid (CBCVA) は、いずれも、Shoyama ら^{35,70)}によりタイ産のメオ種大麻草から、1975 年および 1977 年に精製されている。CBCV については、1973 年に De Zeeuw ら⁷⁸⁾が先に報告していたが、彼らのマススペクトルのデータは、後に cannabicyclol (CBL) のものであることが判明した⁷⁹⁾。さらに、最近 CBC の酸化成績体 3 種、4-acetoxy-CBC、7-hydroxy-CBC

および 3''-hydroxy- Δ^4 -CBC が Radwan ら⁶⁴⁾により同定されている。

Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Ref.
66. Cannabichromene (CBC)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	75, 76
67. Cannabichromenic acid (CBCA)	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	77
68. Cannabichromevarin (CBCV)	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	70
69. Cannabichromevarinic acid (CBCVA)	COOH	<i>n</i> -C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	35
70. Cannabivarichromene	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	78
71. 4-Acetoxy-CBC	CBC: 4-OAc			64
72. 7-hydroxy-CBC	CBC: 7-OH, 7,8-Saturation			64
73. 3''-Hydroxy- Δ^4 -CBC	CBC, R3: (CH ₂) ₂ CH(OH)-C(CH ₃)=CH ₂			64

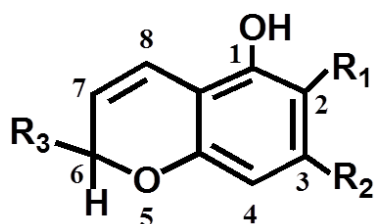


図 8 CBC Type フィトカンナビノイド

3-6. Cannabielsoin (CBE) Type

Cannabielsoin (CBE) type のフィトカンナビノイドは、図 9 に示す 5 種が知られている。CBE は、1973 年に Bercht ら⁶²⁾によってレバノン産大麻草のエタノール抽出物中から向流分配法により精製された。また、そのカルボン酸体である cannabielsoic acid A (CBEA-A)および CBEA-B は、1974 年に Shani and Mechoulam ら⁸⁰⁾により見出されている。また、プロピル側鎖の CBE-C3 および CBEA-C3 は、1978 年に Grote and Spiteller⁸¹⁾によって報告されている。CBE 関連カンナビノイドは、CBD および CBDA の光酸化や熱分解反応によっても得られることから⁸²⁾、アサの生育過程での二次的変換物と考えられる。また、CBE は、動物肝ミクロソームによる CBD の代謝物としてもエポキシ体経由で生成する⁸³⁾。

Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Rf.
74. Cannabielsoin (CBE)	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	62
75. Cannabielsoic acid-A (CBEA-A)	COOH	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	80
76. CBEA-B	H	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	COOH	80
77. CBE-C3	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	81
78. CBEA-B-C3	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	COOH	81

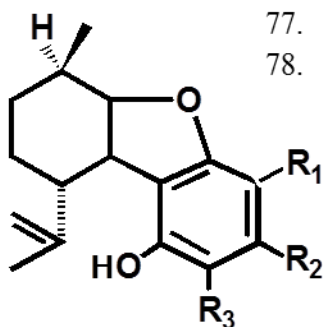


図 9 CBE Type フィトカンナビノイド

3-7. Cannabinodiol (CBND) Type

Cannabinodiol (CBND) および cannabinodivarin (CBVD) の2種が知られている(図 10)。いずれも、1972 年に Van Ginneken ら⁸⁴⁾によって最初に報告された。しかしながら、1977 年に Lousberg ら⁸⁵⁾は合成研究を行い、Van Ginneken らが示した CBND は、cannabifuran (CBF)の誤りであると指摘した。したがって、Van Ginneken らが報告した CBVD についても、同様な誤りが示唆される。なお、Bowd ら⁸⁶⁾は、CBN の光酸化により CBND が生成することを明らかにしている。

	Phytocannabinoids	R1	Rf.
79.	Cannabinodiol (CBND)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ H	84
80.	Cannabinodivarin (CBVD)	$n\text{-C}_3\text{H}_7$ H	84

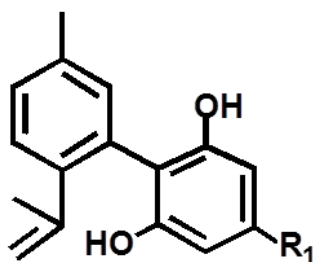


図 10 CBND Type フィトカンナビノイド

3-8. Cannabicyclol (CBL) Type

Cannabicyclol (CBL)、cannabicyclolic acid (CBLA) および cannabicyclovarin (CBLV)の3種が知られている(図 11)。CBL は、Korte ら⁸⁷⁻⁸⁹⁾によって最初に報告され、1968 年に cannabipinol と命名された。一方、1967 年に Mechoulam and Gaoni⁹⁰⁾は、各種分析機器データからこの化合物の構造が誤りであり、名称も CBL としていた。また、Crombie and Ponsford⁹¹⁾は、CBL が CBC への紫外線照射によっても生成することから、CBL type のフィトカンナビノイドは、アサの生育過程における CBC の二次的変換物であることを示唆している。この他、CBLA は、1972 年に Shoyama ら⁹²⁾により単離同定され、CBLV は、Vree ら⁷⁹⁾による GC/MS の報告がある。

	Phytocannabinoids	R1	R2	Rf.
81.	Cannabicyclol (CBL)	H	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	87, 90
82.	Cannabicyclolic acid (CBLA)	COOH	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	92
83.	Cannabicyclovarin (CBLV)	H	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	79

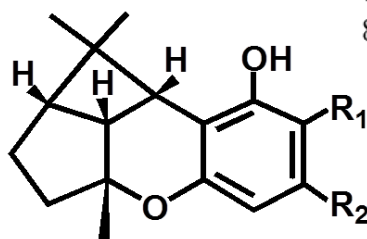


図 11 CBL Type フィトカンナビノイド

3-9. Cannabitrinol (CBT)または $\Delta^{6a,10a}$ -Tetrahydrocannabinol ($\Delta^{6a,10a}$ -THC) Type

このグループの代表的なフィトカンナビノイドは cannabitrinol (CBT)であり、基本骨格は、 Δ^9 -THC の二重結合の位置異性体、 $\Delta^{6a,10a}$ -THC である。 $\Delta^{6a,10a}$ -THC 自身は、フィトカンナビノイドとして見出されてないが、大麻研究初期の 1940 年代に Adams ら⁹³⁾および Todd ら⁹⁴⁾により合成され、生物活性を有することが明らかにされていた。関連フィトカンナビノイドとしては、以下の図 12 に示す 10 種の報告があり、いずれも minor 成分として見出されており、生合成経路も不明である。これらの大部分は、生合成されたフィトカンナビノイドの二次的変換物であると考えられる。 $(-)$ -9,10-*trans*-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ($(-)$ -CBTO)⁹⁵⁾、 $(+)$ -9,10-*trans*-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ($(+)$ -CBTO)⁹⁶⁾、 (\pm) -9,10-*cis*-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC⁹⁷⁾、8,9-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC⁹⁷⁾、 (\pm) -*trans*-10-ethoxy-9-hydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC⁹⁶⁾、 (\pm) -9,10-*trans*-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV⁶³⁾、unknown dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV⁶³⁾、10-ethoxy-9-hydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV⁶³⁾、CBDA- $(+)$ -9,10-*trans*-dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ester⁹⁸⁾および 10-oxo- $\Delta^{6a,10a}$ -THC⁹⁹⁾が単離されている。

Phytocannabinoids	R1	R2	R3	R4	Rf.
84. $(-)$ -9,10- <i>trans</i> -Dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ($(-)$ Cannabitrinol)	n -C ₅ H ₁₁	H	H	OH	95
85. $(+)$ -9,10- <i>trans</i> -Dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ($(+)$ Cannabitrinol)	n -C ₅ H ₁₁	H	H	OH	96
86. (\pm) -9,10- <i>cis</i> -Dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC	n -C ₅ H ₁₁	H	H	OH	97
87. (\pm) -9,10- <i>trans</i> -Dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV	n -C ₃ H ₇	H	H	OH	63
88. Unknown dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV	n -C ₃ H ₇	H	H	OH	63
89. (\pm) - <i>trans</i> -10-ethoxy-9-hydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC	n -C ₅ H ₁₁	H	H	OEt	96
90. <i>trans</i> -10-ethoxy-9-hydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THCV	n -C ₃ H ₇	H	H	OEt	63
91. 8,9-Dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC	n -C ₅ H ₁₁	OH	H	H	97
92. CBDA dihydroxy- $\Delta^{6a,10a}$ -THC ester	CBDA & 85, 9-OH ester				98
93. 10-Oxo- $\Delta^{6a,10a}$ -THC	$\Delta^{6a,10a}$ -THC: 10 C=O				99

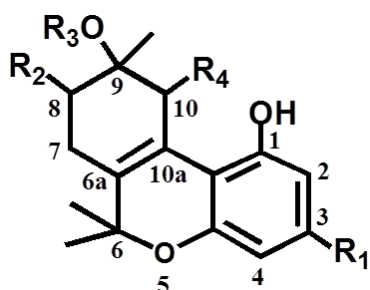
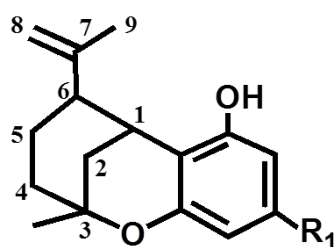


図 12 $\Delta^{6a,10a}$ -THC Type フィトカンナビノイド

3-10. Isotetrahydrocannabinol (*iso*-THC) Type

Shoyama ら¹⁰⁰⁾は、1981 年に Δ^7 -*cis*-isotetrahydrocannabivarin (*cis-iso*THCV)を単離している (図 13)。この他、 Δ^7 -*trans-iso*THC および Δ^7 -*trans-iso*THCV については、1984 年に Morita and Ando¹⁰¹⁾による GC/MS のデータのための論文がある。なお、*iso*THC の numbering は生合成に基づくもので示す。

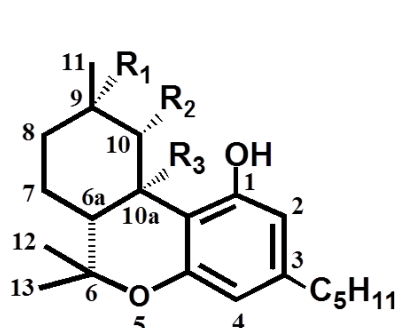


	Phytocannabinoids	R1	Rf.
94.	Δ^7 - <i>cis</i> -isoTHCV	n -C ₃ H ₇	100
95.	Δ^7 - <i>trans</i> -isoTHC	n -C ₅ H ₁₁	101
96.	Δ^7 - <i>trans</i> -isoTHCV	n -C ₃ H ₇	101

図 13 iso-THC Type フィトカンナビノイド

3-11. Hexahydrocannabinol (HHC) Type

Hexahydrocannabinol (HHC) 自身は、フィトカンナビノイドとしては知られていないが、7 種の酸化成績体が単離されている^{40, 41, 102)} (図 14)。大部分は、9,10-Epoxy-HHC を経由して生成する二次的変換物と考えられる。

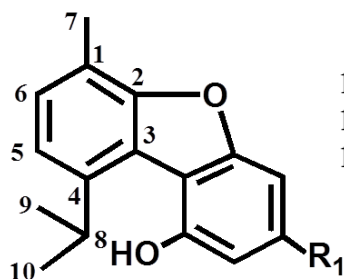


	Phytocannabinoids	R1	R2	R3	Rf.
97.	9 α -Hydroxy-HHC	OH	H	H	40
98.	10 α -Hydroxy-HHC	H	OH	H	40
99.	10 α -Hydroxy-HHC	H	H	OH	40
100.	9,10-Dihydroxy-HHC	OH	OH	H	102
101.	9 α -Hydroxy-7-oxo-HHC	9 α -OH, 7 C=O			40
102.	9 α -Hydroxy-10-oxo-HHC	9 α -OH, 10 C=O			40
103.	9 β ,10 β -Epoxy-HHC	9 β ,10 β -epoxide			41

図 14 HHC Type フィトカンナビノイド

3-12. Cannabifuran (CBF) Type

CBF⁹⁹⁾、dehydrocannabifuran (DCBF)⁹⁹⁾および 8-hydroxyhexahydrocannabifuran-C3¹⁰³⁾の 3 種が報告されている (図 15)。



	Phytocannabinoids	R1	Rf.
104.	Cannabifuran (CBF)	n -C ₅ H ₁₁	99
105.	Dehydrocannabifuran (DCBF)	n -C ₅ H ₁₁ , 8,9: C=CH ₂	99
106.	8-Hydroxy-hexahydrocannabifuran-C3	n -C ₃ H ₇ , 8-OH 1,2,3,4,5,6-H	103

図 15 CBF Type フィトカンナビノイド

3-13. Cannabichromanone (CBCN) Type

Cannabichromanone (CBCN) type のフィトカンナビノイドは、合計 5 種が知られている (図 16)。CBCN は、1975 年に Friedrich-Fiecht and Spiteller⁹⁹⁾ が CBF、DCBF と共に単離している。また、CBCN のプロピル側鎖体である CBCN-C3 は、1978 年に Grote and Spiteller⁸¹⁾ が報告している。この他、Ahmed ら¹⁰⁴⁾ は、2008 年に 3 種の新規 CBCN 関連カンナビノイドを精製し、CD スペクトルを測定し立体配置を決定している。

	Phytocannabinoids	R1	R2	Ref.
107.	Cannabichromanone (CBCN)	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$	99
108.	CBCN-C3	$n\text{-C}_3\text{H}_7$	$(\text{CH}_2)_2\text{COCH}_3$	81
109.	CBCN-B	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$\text{CH}(\text{OH})\text{-(CH}_2)_2\text{COCH}_3$	104
110.	CBCN-C	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	$(\text{CH}_2)_2\text{-CO-COCH}_3$	104
111.	CBCN-D			104

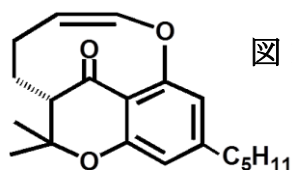
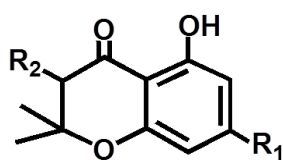


図 16 CBCN Type フィトカンナビノイド

111) Cannabichromanone D

3-14. Miscellaneous Types

この他、8 種のフィトカンナビノイドが知られている (図 17)。

Cannabicitran は、1974 年に Bercht ら¹⁰⁵⁾によりレバノン産の大麻草より単離されている。本カンナビノイドは、1968 年に Crombie and Ponsford⁹¹⁾により化学合成されており、citrylidene-cannabis と命名されていた。

Cannabicumaronone (CBCON) およびそのカルボン酸体である cannabicumaronic acid (CBCONA)は、1978 年に Grote and Spiteller¹⁰⁶⁾および 2009 年に Radwan ら⁶⁴⁾により各々報告されている。Radwan らは、同時に新規フィトカンナビノイドとして CBG 類似構造を有する 4-acetoxy-2-geranyl-5-hydroxy-3-*n*-pentylphenol および関連キノン体である 2-geranyl-5-hydroxy-3-*n*-pentyl-1,4-benzoquinone を大麻草およびバズズの部分から精製している。さらに Radwan ら¹⁰⁷⁾は、2008 年に関連化合物として、5-acetoxy-6-geranyl-3-*n*-pentyl-1,4-benzoquinone も明らかにしている。

この他、2010 年には Taglialatela-Scafati ら¹⁰⁸⁾により cannabimovone、2011 年には同じグループにより 4 環性の cannabioxepane が新規フィトカンナビノイドとして報告されている。

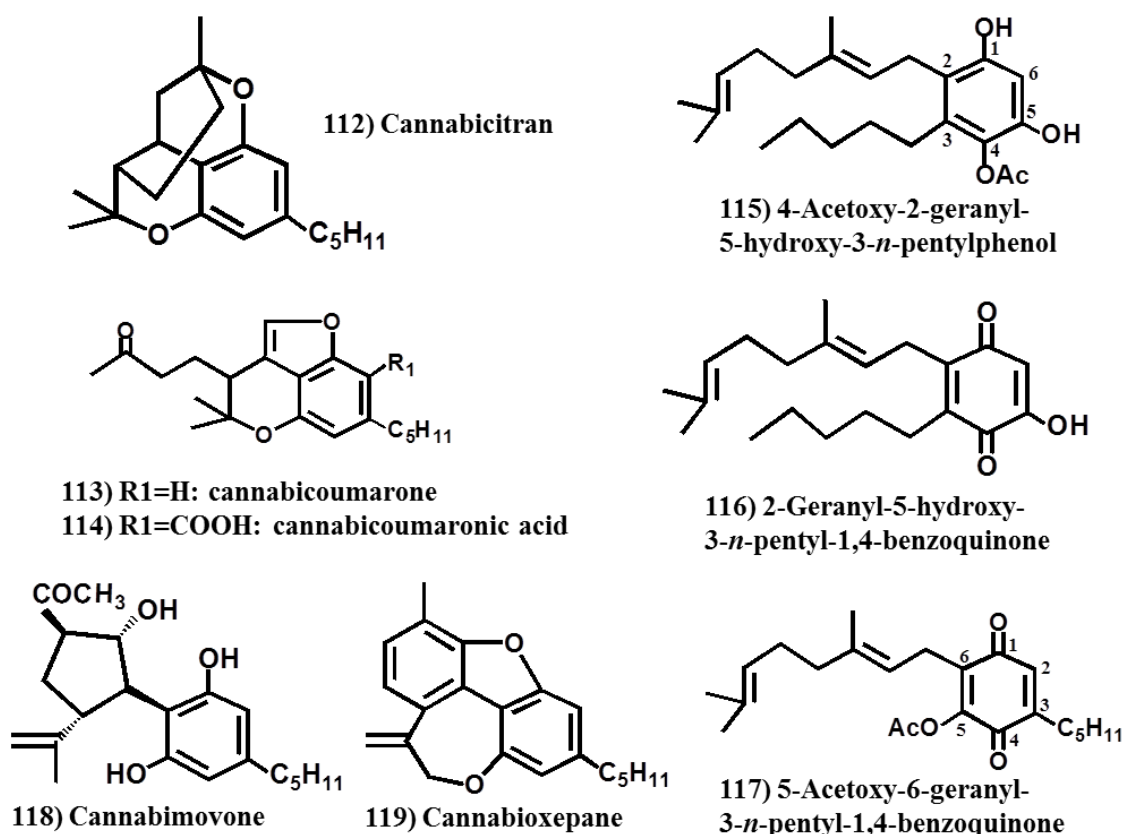


図 17 Miscellaneous Type フィトカンナビノイド

4. 総括

19 世紀中期にスタートした大麻草成分の化学的研究から約 2 世紀が経過した。最初の 1 世紀では、3 主成分、THC、CBD および CBN の存在が明らかにされ、CBN の構造決定や THC および CBD の構造の大略が示された。1964 年に Mechoulam らにより THC および CBD の全体構造や立体配置が確定された後、化学合成法の開発、分離・精製技術の進歩および分析機器の発達に伴って、フィトカンナビノイドの化学的研究は飛躍的に前進した。特に近年、質量分析を中心とする技術の著しい進歩があり、過去には容易ではなかった微量成分の構造決定も可能となっている。育種方法や品種の改良も伴って、極めてカンナビノイド含量の多いアサの栽培が可能となり、今後さらに二次的変換物の増加が予測される。これらの結果、現在までに 120 種を超えるフィトカンナビノイドが報告され、その数は漸次増加の一途を辿っている。

大麻の持つ多彩な生物活性のうち、主要フィトカンナビノイドである THC や CBD については多くの知見が集積され、特に CBD については多発性硬化症、幼児期の難治性

けいれん発作、神経変性疾患などの治療薬への応用が注目されている。しかし、多くの minor 成分のフィトカンナビノイドについては、標品の調製の困難さもあり、生物活性の有無や代謝などの基礎研究はそれほど進展していない。今後これらの成分の中に THC や CBD を凌ぐ、人類にとって有用な成分が見出されることを期待して本総説を終える。

参 考 文 献

- 1 ElSohly M.A., Constituents of *Cannabis sativa*, in Handbook of Cannabis, ed. by Pertwee R., Oxford Press, pp. 3-22 (2014).
- 2 Schlesinger S., *Repert. die Pharmazie*, 190-208 (1840).
- 3 Robertson A., *Pharm. J. Trans.*, **6**, 70-72 (1847).
- 4 Smith T. and Smith H., *Pharm. J. Trans.*, **6**, 171-173 (1847).
- 5 Adams R., Hunt M. and Clark J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 196-200 (1940).
- 6 Adams R., Baker B.R. and Wearn R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2204-2207 (1940).
- 7 Admas R., Pease D.C. and Clark J.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2194-2196 (1940).
- 8 Jacob A. and Todd A.R., *Nature*, 145, 350-351 (1940).
- 9 Ghosh R., Todd A.R. and Wilkinson R.B., *J. Chem. Soc.*, 1121-1125 (1940).
- 10 Todd A.R., *Sci. J. Roy. Coll. Sci.*, **12**, 37-45 (1942).
- 11 Mechoulam R. and Shvo Y., *Tetrahedron*, **19**, 2073-2078 (1963).
- 12 Gaoni Y. and Mechoulam R., *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646-1649 (1964).
- 13 荒牧繁一郎, 博士論文: 大麻草成分の裁判化学的研究 (1968).
- 14 Neumeyer J.L. and Shagoury R.A., *J. Pharm Sci.*, **60**, 1433-1457 (1971).
- 15 正山征洋, 博士論文: 大麻に関する生薬学的研究 (1974).
- 16 渡辺和人, 修士論文: Tetrahydrocannabinol の水溶性誘導体の合成とその薬理作用 (1975).
- 17 渡辺和人, 博士論文: テトラヒドロカンナビノールに関する生化学的薬理学的研究 (1980).
- 18 Turner C.E., ElSohly M.A. and Boeren E.G., *J. Nat Prod.*, **43**, 169-234 (1980).
- 19 西岡五夫, *生薬学雑誌*, **35**, 159-168 (1981).
- 20 Ross S.A. and ElSohly M.A., *Zagazig J. Pharm. Sci.*, **4**, 1-10 (1995).
- 21 ElSohly M.A. and Slade D., *Life Sci.*, **78**, 539-548 (2005).
- 22 ElSohly M.A., Radwan M.M., Gul W., Chandra S. and Galal A., Phytochemistry of *Cannabis sativa* L., in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 103, Phytocannabinoids eds by Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S. and Kobayashi J., Springer, Switzerland, pp. 1-36 (2017).
- 23 Mechoulam R. and Gaoni Y., *Tetrahedron*, **21**, 1223-1229 (1965).

- 24 Taura F., Morimoto S., Shoyama Y. and Mechoulam R., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9766-9767 (1995).
- 25 Taura F., Morimoto S. and Shoyama Y., *J. Biol. Chem.*, **271**, 17411-17416 (1996).
- 26 Morimoto S., Komatsu K., Taura F. and Shoyama Y., *Phytochemistry*, **49**, 1525-1529 (1998).
- 27 Sirikantaramas S., Morimoto S., Shoyama Y., Ishikawa Y., Wada Y., Shoyama Y. and Taura F., *J. Biol. Chem.*, **279**, 39767-39774 (2004).
- 28 Adams R., *Bull. N.Y. Acad. Med.*, **18**, 705-730 (1942).
- 29 Korte F., Haag M. and Claussen U., *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **4**, 872 (1965).
- 30 Yamauchi T., Shoyama Y., Aramaki H., Azuma T. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1075-1076 (1967).
- 31 Mechoulam R., Ben-Zvi Z., Yagnitinsky B. and Shani A., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2339-2341 (1969).
- 32 Harvey D.J., *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 280-285 (1976).
- 33 Gill E.W., *J. Chem. Soc.*, 579-582 (1971).
- 34 Turner C.E., Hadley K. and Fetterman P.S., *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1739-1741 (1973).
- 35 Shoyama Y., Hirano H., Makino H., Umekita N. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2306-2311 (1977).
- 36 Vree T.B., Breimer D.D., van Ginneken C.A.M. and van Rossum J.M., *J. Pharm. Pharmacol.*, **24**, 7-12 (1972).
- 37 Smith R.M. and Kempfert K.D., *Phytochemistry*, **16**, 1088-1089 (1977).
- 38 Zulfiqar F., Ross S.A., Slade D., Ahmed S.A., Radwan M.M., Ali Z., Khan I.A., and ElSohly M.A., *Tetrahedron Lett.*, **53**, 3560-3562 (2012).
- 39 ElSohly H.N., Boeren E.G., Turner C.E. and ElSohly M.A., in: *The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic, and Therapeutic Aspects*, Academic Press, New York, pp.89-96 (1984).
- 40 Ahmed S.A., Ross S.A., Slade D., Radwan M.M., Khan I.A. and ElSohly M.A., *Phytochemistry*, **117**, 194-199 (2015).
- 41 Radwan M.M., ElSohly M.A., El-Alfy A.T., Ahmed S.A., Slade D., Husni A.S., Manly S.P., Wilson L., Seale S., Cutler S.J. and Ross S.A., *J. Nat Prod.*, **78**, 1271-1276 (2015).
- 42 Ahmed S.A., Ross S.A., Slade D., Radwan M.M., Zulfiqar F. and ElSohly M.A., *J. Nat Prod.*, **71**, 536-542 (2008).
- 43 Watanabe K., Yamaori S., Funahashi T., Kimura T. and Yamamoto I., *Life Sci.*, **80**, 1415-1419 (2007).
- 44 Narimatsu S., Matsubara K., Shimonishi T., Watanabe K. and Yamamoto I., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 392-395 (1985).
- 45 Hively R.L., Mosher W.A. and Hoffman F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1832-1833 (1966).
- 46 Hanus L. and Krejci. Z., *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med.*, **74**, 161-166 (1975).
- 47 Gaoni Y. and Mechoulam R., *Tetrahedron*, **22**, 1481-1488 (1966).

- 48 Watanabe K., Yamamoto I., Oguri K. and Yoshimura H., *Eur. J. Pharmacol.*, **63**, 1-6 (1980).
- 49 Watanabe K., Kijima T., Narimatsu S., Nishikami J., Yamamoto I. and Yoshimura H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2317-2319 (1990).
- 50 Jones P.G., Falvello L., Kennard O., Sheldrick G.M. and Mechoulam R., *Acta Cryst.*, **B33**, 3211-3214 (1977).
- 51 Ottersen T., Rosenqvist E., Turner C.E. and El-Feraly F.S., *Acta Chem. Scand.*, **B31**, 807-812 (1977).
- 52 Krejci Z. and Santavy F., *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med.*, **6**, 59-66 (1955).
- 53 Krejci Z., Horak M. and Santavy F., *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med.*, **16**, 9 (1958).
- 54 Krejci Z., Horak M. and Santavy F., *Pharmazie*, **14**, 349-355 (1959).
- 55 Santavy F., *Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med.*, **35**, 5-9 (1964).
- 56 Vollner L., Bieniek D. and Korte F., *Tetrahedron Lett.*, **3**, 145-147 (1969).
- 57 Shoyama Y., Kuboe K., Nishioka I. and Yamauchi T., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 2072 (1972).
- 58 Wood T.B., Spivey W.T.N. and Esterfield T.H., *J. Chem. Soc.*, **69**, 539-546 (1896).
- 59 Wood T.B., Spiver W.T.N. and Esterfield T.H., *J. Chem. Soc.*, **75**, 20-36 (1899).
- 60 Cahn R.S., *J. Chem. Soc.*, 1342-1353 (1932).
- 61 Merkus F.W.H.M., *Nature*, **232**, 579-580 (1971).
- 62 Bercht C.A., Lousberg R.J., Kuppers F.J., Salemink C.A., Vree T.B. and van Rossum J.M., *J. Chromatogr.*, **81**, 163-166 (1973).
- 63 Harvey D.J., Marihuana 84, Proceedings of the Oxford Symposium on *Cannabis*: 9th International Congress of Pharmacology, 3rd Satellite Symposium on *Cannabis*, IRL Press, Oxford, Washington DC, pp. 23-30 (1985).
- 64 Radwan M.M., ElSohly M.A., Slade D., Ahmed S.A. and Ross S.A., *J. Nat. Prod.*, **72**, 906-911 (2009).
- 65 Watanabe K., Yamaori S., Funahashi T., Kimura T. and Yamamoto I., *Forensic Toxicol.*, **24**, 80-82 (2006).
- 66 Watanbe K., Yamaki E., Yamamoto I. and Yoshimura H., *Eisei Kagaku*, **25**, 321-326 (1979).
- 67 Gaoni Y. and Mechoulam R., *Proc. Chem. Soc.*, p.82 (1964).
- 68 Yamauchi T., Shoyama Y., Matsuo Y. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1164-1165 (1968).
- 69 Shoyama Y., Yamauchi T. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1327-1332 (1970).
- 70 Shoyama Y., Hirano H., Oda M., Somehara T. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1894- 1895 (1975).
- 71 Taura F., Morimoto S. and Shoyama Y., *Phytochemistry*, **39**, 457-458 (1995).
- 72 Radwan M.M., Ross S.A., Slade D., Ahmed S.A., Zulficar F. and ElSohly M.A., *Planta Med.*, **74**, 267-272 (2008).
- 73 Appendino G., Giana A., Gibbons S., Maffei M., Gnavi G., Grassi G. and Sterner O., *Nat.*

- Prod. Commun.*, **3**, 1977-1980 (2008).
- 74 Pollastro F., Taglialatela-Scafati O., Allara M., Munoz E., Di Marzo V., De Petrocellis L. and Appendino G., *J. Nat. Prod.*, **74**, 2019-2022 (2011).
 - 75 Claussen U., Spulak F.v. and Korte F., *Tetrahedron*, **22**, 1477-1479 (1966).
 - 76 Gaoni Y. and Mechoulam R., *Chem. Commun.*, **1**, 20-21 (1966).
 - 77 Shoyama Y., Fujita T., Yamauchi T. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1157-1158 (1968).
 - 78 De Zeeuw R.A., Vree T.B., Breimer D.D. and van Ginneken C.A.M., *Experientia*, **29**, 260-261 (1973).
 - 79 Vree T.B., Breimer D.D., van Ginneken C.A.M. and Rossum J.M., *J. Chromatogr.*, **74**, 124-127 (1972).
 - 80 Shani A. and Mechoulam R., *Tetrahedron*, **30**, 2437-2446 (1974).
 - 81 Grote H. and Spiteller G., *J. Chromatogr.*, **154**, 3-11 (1978).
 - 82 Kupperts F.J.E.M., Lousberg R.J.J.C., Bercht C.A.L., Salemink C.A., Terlouw J.K., Heerma W. and Laven A., *Tetrahedron*, **29**, 2797-2802 (1973).
 - 83 Yamamoto I., Gohda H., Narimatsu S., Watanabe K. and Yoshimura H., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **40**, 541-546 (1991).
 - 84 Van Ginneken C.A.M., Vree T.B., Breimer D.D., Thijssen H.W.H. and van Rossum J.M., *Proc. Int., Symp. GC-MS*, Elba, Italy, p.160 (1972).
 - 85 Lousberg R.J.J.C., Bercht C.A.L., van Ooyen R. and Spronck H.J.W., *Phytochemistry*, **16**, 595-597 (1977).
 - 86 Bowd A., Swann D.A. and Turnbull J.H., *Chem. Commun.*, **19**, 797-798 (1975).
 - 87 Korte F. and Sieper H., *J. Chromatogr.*, **13**, 90-98 (1964).
 - 88 Korte F., Sieper H. and Tira S., *Bull. Narcotics*, **17**, 35-43 (1965).
 - 89 Claussen U., von Spulak F. and Korte F., *Tetrahedron*, **24**, 1021-1023 (1968).
 - 90 Mechoulam R. and Gaoni Y., *Fortsch. Chem. Org. Naturst.*, **25**, 175-213 (1967).
 - 91 Crombie L. and Ponsford R., *Chem. Commun.*, **15**, 894-895 (1968).
 - 92 Shoyama Y., Oku R., Yamauchi T. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 1927-1930 (1972).
 - 93 Adams R. and Baker B.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2405-2408 (1940).
 - 94 Ghosh R., Todd A.R. and Wilkinson S., *J. Chem. Soc.*, 1393-1396 (1940).
 - 95 Chan W.R., Magnus K.E. and Watson H.A., *Experientia*, **32**, 283-284 (1976).
 - 96 ElSohly M.A., El-Feraly F.S. and Turner C.E., *Lloydia*, **40**, 275-278 (1977).
 - 97 ElSohly M.A., Boeren E.G. and Turner C.E., *Experientia*, **34**, 1127-1128 (1978).
 - 98 Von Spulak F., Claussen U., Fehlhäber H.W. and Korte F., *Tetrahedron*, **24**, 5379-5383 (1968).
 - 99 Friedrich-Fiechtel J. and Spiteller G., *Tetrahedron*, **31**, 479-487 (1975).

- 100 Shoyama Y., Morimoto S. and Nishioka I., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3720-3723 (1981).
- 101 Morita M. and Ando H., *Kagaku Keisatsu Kenkyuusho Hokoku*, **37**, 137-140 (1984).
- 102 Boeren E.G., ElSohly M.A. and Turner C.E., *Experientia*, **35**, 1278-1279 (1979).
- 103 Turner C.E., Mole M.L., Hanus L. and ElSohly H.N., *J. Nat. Prod.*, **44**, 27-33 (1981).
- 104 Ahmed S.A., Ross S.A., Slade D., Radwan M.M., Khan I.A. and ElSohly M.A., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 6050-6053 (2008).
- 105 Bercht C.A.L., Lousberg R.J.J.C., Kupperts F.J.E.M. and Salemink C.A., *Phytochemistry*, **13**, 619-621 (1974).
- 106 Grote H. and Spiteller G., *Tetrahedron*, **34**, 3207-3213 (1978).
- 107 Radwan M.M., ElSohly M.A., Slade D., Ahmed S.A. Wilson L., El-Alfy A., Khan I.A. and Ross S.A., *Phytochemistry*, **69**, 2627-2633 (2008).
- 108 Taglialatela-Scafati O., Pagani A., Scala F., De Petrocellis L., Di Marzo V., Grassi G., Giovanni G. and Appendino G., *Eur. J. Org. Chem.*, **11**, 2067-2072 (2010).